Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung von Ammoniak, Phenolen, Lactat, pH und der Leberdurchblutung im AMS - Schock.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Jürgen Leiner

Saarbrücken

1973

Aus der Chirirgischen Klinik der Universität
des Saarlandes
Direktor: Prof.Dr.med.H. Lüdeke

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung von Ammoniak, Phenolen, Lactat, pH und der Leberdurchblutung im AMS - Schock.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität
des Saarlandes

vorgelegt von
Jürgen Leiner

Dekan: Prof. Dr. Helmut Kulenkampff
Referent: Prof.Dr. U. Matzander

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 8. Mai 1973 abgelegt

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung	12
III.	Methodik	13
	Teil I	
	Versuchsanordnung	14
	1. Gruppe	14
	Ermittlung des Todeszeitpunktes	
	AMS - geschockter Tiere	
	2. Gruppe	
	a.) Ammoniakbestimmung	15
	b.) Phenolbestimmung	18
	c.) Lactatbestimmung	21
	d.) pH - Bestimmung	26

Seite

Teil II

Versuchsanordnung

Messung der Leberdurchblutung 27

IV. Ergebnisse 29

Teil I

1. Gruppe

Todeszeitpunkt AMS - geschockter Tiere 29

2. Gruppe

a.) Ergebnisse der Ammoniakbestimmung im Blut der V.portae und der V.cava inf.. 29

b.) Ergebnisse der Phenolbestimmung im Blut der V.portae und der V. cava inf.. 31

c.) Ergebnisse der Lactatbestimmung im Blut der V.portae und der V. cava inf.. 32

Seite

d.) Ergebnisse der pH - Bestimmung im Blut der V.portae und der V. cava inf.. 33

Teil II
Ergebnisse der RES - Clearence mit radioaktivem, kolloidalem Gold 43

V. Besprechung der Ergebnisse 48

Teil I
1. Gruppe
Todeszeitpunkt AMS - geschockter Tiere 48

2. Gruppe
a.) Besprechung der Ergebnisse der Ammoniakbestimmung 48
b.) Besprechung der Ergebnisse der Phenolbestimmung 49

Seite

c.) Besprechung der Ergebnisse der Lactatbestimmung 50

d.) Besprechung der Ergebnisse der pH - Bestimmung 51

Teil II

Besprechung der Ergebnisse der RES - Clearence 51

VI. Zusammenfassung 53

VII. Schrifttum 56

I. Einleitung

H. Fischer schilderte im Jahre 1870 meisterhaft die Symptome eines schockierten Unfallpatienten, dem eine Wagendeichsel gegen das Abdomen gestoßen war. Er beschrieb einen blassen, schweißbedeckten Kranken mit bläulichen Lippen, kalten Akren, kühler Nase, jagendem Puls, kaum meßbarem Blutdruck und praktisch fehlender Urinausscheidung. Der Patient war bei klarem Bewußtsein, ihm war übel, und er hatte Durst. In seiner Reaktionsfähigkeit erschien er verlangsamt. (12) Dieses klinische Bild vom Schock hat seine Gültigkeit im Wandel der verschiedenen Schocktheorien behalten.

Man unterteilt die verschiedenen Schockformen in:

1. den hypovolämischen Schock
2. den septischen Schock
3. den anaphylaktischen Schock
4. den kardiovaskulären Schock

5. den neurogenen Schock
6. den endokrinen Schock

Allen gemeinsam ist eine ungenügende Durchblutung der vitalen Organe, ein Mißverhältnis zwischen Kapazität des Gefäßnetzes einerseits und der Gefäßfüllung andererseits.

Pathophysiologie des Schocks:

Der hypovolämische Schock hat auf die einzelnen Organsysteme folgende Auswirkungen:

1. Herz- und Kreislauf

Die peripheren Organe sind bei erhöhtem peripheren Widerstand schlecht durchblutet. Diese hämodynamische Veränderung wird verursacht durch den Flüssigkeitsverlust aus der Blutbahn und den dadurch verminderten venösen Rückstrom zum Herz. Der hohe Strömungswiderstand kann relativ oder absolut sein. Von relativem

Strömungswiderstand sprechen wir dann, wenn trotz Absinkens des Kreislaufminutenvolumens der Strömungswiderstand direkt zunimmt. Der hohe Strömungswiderstand darf als regulative Maßnahme des Organismus zur Vermeidung eines Kollapses aufgefaßt werden. Hierbei sind sowohl die Arteriolen als auch die Venolen kontrahiert. DUESBERG und SCHRÖDER prägten hierfür den Ausdruck der " Zentralisation des Kreislaufs " (7/8). Der zunächst reversible Vorgang kann zum irreversiblen Schock werden. Hier finden wir eine Eröffnung der Arteriolen, während die Venolen weiter geschlossen bleiben, was zu einer Versackung des Blutes führt. Diese Änderung der Gefäßreaktion wird als schockspezifische Vasomotion bezeichnet (14). Dennoch ist durch den verminderten Perfusionsdruck die Sauerstoffversorgung der Herzmuskelzellen herabgesetzt. Diese kann sich elektrokardiographisch äußern (13). Sie fällt aber auch funktionell ins Gewicht. So wurde beim Hund im reversiblen hämorrhagischen Schock experimentell eindeutig eine Herzinsuffiziens nachgewiesen, die sich auch beim Menschen findet (6) .

2. Nieren

Schon H. Fischer wies 1870 in der Schilderung des Schockvorganges auf die reduzierte Urinausscheidung seines Patienten hin. Die sogenannte posttraumatische renale Insuffiziens findet heute größte Beachtung. Sehr oft handelt es sich um Patienten mit ausgedehnten Weichteilverletzungen in Kombination mit Frakturen. Abgesehen davon, daß beim Absinken des mittleren Aortendrucks unter 6omm Hg keine Urinsekretion mehr möglich ist, kann die Ischämie des Nierenparenchyms auf Grund der Zellschädigung eine Oligurie bzw. Anurie zur Folge haben, auch wenn der Schock in der Zwischenzeit wieder behoben worden ist. (2) . Die ischämische Zellschädigung betrifft vorwiegend die kortikalen Bezirke, wogegen das ohnehin nur wenig durchblutete Mark keine wesentliche Schädigung erfährt. (5)

3. Leber und Darmgebiet

Die Leber im Blutungsschock des Tieres zeigt wesentliche Störungen hämodynamischer und metabolischer Art.

Wesentliche Erkenntnisse über akute Störungen des Leberstoffwechsels im Schock verdanken wir den Arbeiten von Engel (1952). (9) Eiweißaufbau und Eiweißabbau sind im Schock gestört. Es kommt zu einer Anhäufung von Aminosäuren im Blut. Das Leberglykogen sinkt ab, Brenstraubensäure und Milchsäure häufen sich an als Folge eines zunehmenden anaeroben Stoffwechsels. Der Aufbau der energetischen Phosphate ist gestört. Die Leber spielt eine wesentliche Rolle bei der Entgiftung bakterieller und anderer Toxine. Inwieweit Endotoxine in der Pathogenese des Schocks beteiligt sind ist noch ungenügend geklärt. FINE (1962, 1954) (10,11) als Hauptvertreter der Endotoxintheorie nimmt an, daß die Irreversibilität im hämorrhagischen Schock durch vermehrtes Auftreten von Endotoxin gremnegativer Bakterien aus dem Darm verursacht ist. Er vermutet, daß ein Unvermögen des retikuloendothelialen Systems besteht, diese konstant über die Pfortader anflutenden Substanzen unschädlich machen.

Das Beispiel der heute noch umstrittenen Verbrennungstoxine ist besonders geeignet die wichtigsten Zusammenhänge zwischen peripherer Agression und der Antwort der

großen parenchymatösen Organe aufzuzeigen. (1) Offensichtlich ist die direkte toxische Wirkung der Verbrennungstoxine weniger bedeutungsvoll als bisher angenommen. Viel wahrscheinlicher ist nach BURRI und Allgöwer (1965) (3), daß beim schweren Verbrennungsschock im Darm verschiedene Toxine zur Wirkung kommen, die normalerweise ohne pathogene Bedeutung sind. Vermutlich sind einige Substanzen, die sich im Darmlumen befinden mit Endotoxin identisch, gegen die beispielsweise endotoxinresistente Mäuse außerordentlich widerstandsfähig sind. Eine andere toxische Substanz entsteht wahrscheinlich in der Darmwand. Gegen diese sind endotoxinresistente Mäuse gleichermaßen anfällig wie normale Mäuse, woraus folgt, daß es sich nicht um ein Endotoxin handeln kann. Dieses Toxin aus der Darmwand ist wahrscheinlich in der Pathophysiologie des Verbrennungsschocks von größerer Bedeutung als das Endotoxin, da es sogleich zur Resorption gelangen kann und schwerste Schockzustände bei Tieren, die gegen Endotoxin immun sind, auslöst. Diese bei Verbrennungstraumen anfallenden " intestinalen Schockfaktoren " wurden auch experimentell am Modell des hämorrhagischen Schocks untersucht. (4) Es wurde festgestellt, daß auch beim hämorrhagischen Schock die toxische Wirkung von Homo-

genisaten aus der Darmwand und dem Darminhalt signifikant erhöht ist. Wiederum schützt die Endotoxinresistenz der als Testobjekt benutzter Inzuchtmäuse nur gegen den toxischen Effekt des Darminhalts, nicht aber jenen der Darmwand. Wurde eine Hypoxämie durch Ligatur der zuführenden Gefäße herbeigeführt, so fanden sich in Homogenisaten des Darminhalts und der Darmwand die gleichen toxischen Substanzen beim hämorrhagischen Schock wie beim Verbrennungsschock. Es erhob sich darauf die Frage, ob die toxische Substanz in der Darmwand durch Resoption aus dem Darmlumen entstehe. Um auszuschließen, daß es sich bei den toxischen Substanzen in der Darmwand lediglich um resorbierte Endotoxine handelt, wurden Darmschlingen am oralen und aboralen Ende nach außen geleitet und mit Antibiotikalösung (Ringer - Neomycin - Terramycin) ausgespült. Die so vorbehandelten Tiere wurden in einen hämorrhagischen Schock versetzt. Wiederum produzierte die Wand des mit Antibiotika gewaschenen Darms die gleiche, bei endotoxinresistenten Mäusen wirksame toxische Substanz. Diese ist demnach nicht mit Endotoxin identisch, sie wird offenbar während der hypoxämischen Phase in der Darmwand selbst gebildet. Vergegenwärtigt man sich, daß während des hämorrhagischen

Schocks sehr rasch im Darmlumen Endotoxin und in der Darmwand toxische Substanzen gebildet werden, so ist verständlich, ,daß LILLEHEI (1962) (12) mit der Perfusion des Darms eine wesentliche Schutzwirkung gegen den hämorrhagischen Schock zu erzielen vermochte. Auf diese Weise kann vermutlich sowohl die Bildung als auch die Ausschüttung von Toxinen reduziert werden. Die Arbeiten von FINE (1954, 1962) über die Bedeutung des enterogenen bakteriellen Endotoxins als Ursache schwerer Schockzustände haben eine fruchtbare aber zugleich sehr widerspruchsvolle Diskussion ausgelöst. So läßt sich die Irreversibilität des hämorrhagischen Schocks bei Tieren mit sterilem Darminhalt mit Anschauungen FINE's nicht befriedigend erklären. Dies gelingt schon leichter, wenn man sich die Vorstellungen ALLGÖWER's zu eigen macht, der davon ausgeht, daß eben auch in der Darmwand Toxine gebildet werden, frei vom Einfluß bakterieller Einwirkungen. Jedoch bleibt der wesentliche Teil der FINE'schen Hypothese, nämlich derjenige über die Bedeutung enterogener Toxine als Teilfaktor in der Pathogenese des hämorrhagischen Schocks bestehen.

Eine intakte Leber kann auch bei schwer geschädigtem Darm über lange Zeit eine entgiftende Funktion erfüllen. Ist

aber gleichzeitig die Leberzirkulation herabgesetzt, so wird in Folge energetischer Insuffizienz dieses Organs auch das Entgiftungsvermögen eingeschränkt sein. Es besteht eine Art Circulus vitiosus.
So schälen sich heute zwei in der Schockpathogenese besonders wichtige Organsysteme heraus, nämlich Leber und Darmgebiet.

AMS - Schock:

Die Bedeutung des Intestinums an der Schockgenese wird weiterhin deutlich beim sogenannten AMS - Schock. Er läßt sich experimentell auslösen durch Ligatur der A.mes.sup..
So kommt es hierbei, wie Untersuchungen von R.C. LILLEHEI, J.K. LONGERBEAM und J.C. ROSENBERG (14) zeigen, sehr rasch zu einer Verringerung des Plasmavolumens, Zunahme des Hämatokrits, des Plasmahämoglobins und im weiteren Verlauf zu einer hämorrhagischen Nekrose des Darms. Es finden sich prinzipiell die gleichen funktionellen und morphologischen Veränderungen, wie sie

vom hämorrhagischen Schock oder vom sogenannten Endotoxinschock her bekannt sind. Die Autoren glauben, daß es nicht der Plasmavolumenverlust ist, der den letztlich tödlichen Ausgang des AMS - Schocks bewirkt. Sie nehmen vielmehr an, daß ähnlich wie beim hämorrhagischen Schock die Ursache in toxischen Substanzen liegt, die im Darm entstehen und resorbiert werden. Die Eigenart dieser Substanzen ist jedoch nach wie vor wie beim hämorrhagischen Schock unbekannt. Nachdem man bisher keine schockspezifischen Substanzen fand, die den AMS - Schock erklären, stellt sich die Frage, ob nicht die üblichen körpereigenen Stoffe, die beim Eiweißabbau und Zerfall im Darm anfallen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der verschiedenen Schockformen spielen. Stoffe also wie z.B. Ammoniak und Phenole, die normalerweise mühelos in der Leber entgiftet werden, die aber bei einer zirkulationsbedingten Minderdurchblutung der Leber und der dadurch eingeschränkten Entgiftungsleistung dieses Organs den Körper überschwemmen und zur allgemeinen Intoxikation führen.

Ammoniak:

Ammoniak findet sich im peripheren Blut bei normalem pH zu 97,5 % in gebundener Form und zu 2,5 % in physikalisch gelöster Form. Insbesondere der physikalisch gelöste Anteil wirkt stark zelltoxisch, besonders auf die Hirnzellen, weil er direkt in die Zellen diffundieren kann. (17)
Ammoniak ist demnach ein starkes Zellgift. Es entsteht vorwiegend beim Abbau des Nahrungseiweißes im Darm und flutet dann über die Pfortader der Leber zu, wo er normalerweise entgiftet wird. Die Entgiftung vollzieht sich über oxydative Desaminierung und Transaminierung über den Harnstoffzyklus. Die Synthese von Harnstoff ist ein energiefordernder Prozess. Bei einer Schädigung des Lebergewebes, aus welchem Grund auch immer, ist die Harnstoffsynthese gestört, und es kommt zum Anstieg von Ammoniak im Blut des großen Kreislaufs.

Phenole:

Ähnlich verhält es sich mit den Phenolen. Auch sie ent-

stehen vorwiegend im Darm aus dem Abbau des Nahrungseiweißes. Gleich dem Ammoniak wirken sie sehr toxisch. Sie werden vorwiegend von der Leber entgiftet durch Veresterung mit Schwefelsäure und Glucuronsäure. Auch hier handelt es sich um energiefordernde enzymatische Vorgänge, die eine ausreichende Oxygenierung des Lebergewebes bedürfen.

II. Fragestellung

1. Wie verhält sich der Ammoniakspiegel im Pfortaderblut und im Blut des großen Kreislaufs während des AMS - Schocks?

2. Wie verhält sich der Phenolspiegel im Pfortaderblut und im Blut des großen Kreislaufs während des AMS - Schocks?

3. Wie verhält sich der Lactatspiegel im Pfortader-

blut und im Blut des großen Kreislaufs während des AMS - Schocks?

4. Wie verhält sich der pH - Wert im Pfortaderblut und im Blut des großen Kreislaufs während des AMS - Schocks?

5. Kommt es zu einer Minderdurchblutung der Leber im Laufe des AMS - Schocks?

III. Methodik

Teil I

Als Versuchstiere dienten Kaninchen beiderlei Geschlechts. Ihr Gewicht schwankte zwischen 3 - 4 kg. Die Anzahl der operierten Tiere betrug 33.
Die Versuche wurden in 4 Gruppen unterteilt:

1. Gruppe

Vorversuche zur Ermittlung des Todeszeitpunktes AMS - geschockter Tiere.
Anzahl: 9

Als Standartnarkose wurde ein Gemisch von O_2, N_2O im Verhältnis 1:2 und Halothan angewandt. Nach Lapratomie durch einen 10 - 15 cm langen Schnitt in der Linea alba wurde die A.mes.sup. unterbunden. Darauf folgte der Verschluß des gesetzten Schnittes mit einer allumfassenden Zwirnnaht. Die Narkose wurde eingestellt, die Tiere in einen Kasten gesetzt.

2. Gruppe

Versuchsreihe zur Bestimmung von Ammoniak, Phenolen, Lactat und pH vor und während des AMS - Schocks.
Anzahl: 24

Vor Ligatur der A.mes.sup. wurde den Tieren aus der V. portae und der V.cava inf, jeweils 13 ml Blut entnommen.

Nach 4 Stunden wurden die Tiere nach Applikation einer etwas abgewandelten Narkose, höherer Gehalt an N_2O und geringerer Konzentration an Halothan, relapratomiert, wieder 13 ml Blut aus der V.portae und der V.cava inf. entnommen und danach die Tiere getötet.

Durchgeführte Untersuchungen:

a.) Ammoniakbestimmung

Die Bestimmung des Ammoniaks erfolgte nach der Methode von F. SCHMIDT und M. SCHWARZ, einer Modifikation der von E. KIRSTEN, GEREZ und R. KIRSTEN veröffentlichten enzymatischen Mikrobestimmung. Sie ist eine spezifische und sehr empfindliche Methode und erlaubt eine direkte Bestimmung des Ammoniaks im biologischen Material. Der Ammoniak wird dabei nicht ausgetrieben, sondern nach Fällung des Eiweißanteils mittels einer enzymatischen Reaktion nachgewiesen. Bei dieser Reaktion spielen sich folgende Vorgänge ab:

Mit Hilfe der Glutaminsäuredehydrogenase kommt es zu einer oxydativen Desaminierung der Glutaminsäure, gleichzeitig wird reduziertes Nicotinsäureamid - adenosin - dinucleotid oxydiert. Das entstehende Nicotinsäureamid - adenosin - dinucleotid ist direkt proportional der Ammoniakkonzentration und damit auch einem Extinktionsabfall bei 365 mu.

Reagentien:

1. Tris puffer o,2 M pH 7,6
   hergestellt aus o,8 M Tris puffer sowie o,8 M HCL
   9,68g Tris/1ooml.
   Um einen pH - Wert von 7,6 zu erreichen, werden 5oml Tris und 38,4 ml HCL mit H_2O auf 2ooml ergänzt.

2. Ketoglutarat o,o8 M, hergestellt aus Ketoglutarsäure 116,8 mg/1oml (mit ca. 1,6 ml in NaOH auf pH 7 bringen.

3. DPNH o,3 M
   2omg/ml (in 1% $NaHCO_3$)

4. Glutamatdehydrogenase, muß unbedingt frei von Ammoniumionen sein.
   GLDH - S 2omg/2ml

5. K_3PO_4 x H_2O o,25 M
   6,65 g/1ooml

6. Trichloressigsäure 1o%
   Herstellung des Testgemisches:
   29ml Tris o,2 M pH 7,6
   2 ml o,o8 M Ketoglutarat
   0,6 ml DPNH

2 ml der gewonnenen 13 ml Vollblut wurden mit 2 ml eiskalter Trichloressigsäure enteiweißt und anschließend zentrifugiert. Vom Überstand wurde 1 ml in eine 20mm Cüvette pipetiert, neutralisiert wurde mit 1 ml K_3PO_4 - Lösung. Es erfolgte nunmehr die enzymatische Reaktion, die etwa 30 min dauerte. Am Photometer war während dieser Zeit eine Extinktionsabnahme zu beobachten. Es wurde ein Blindwert mit der Blindextinktion bestimmt und hierbei anstelle von Blut aqua dest. verwendet.

Die Extinktionsdifferenz E wurde in die folgende Berechnung eingesetzt:

$$\frac{E \times 18 \times 3{,}54}{3{,}3 \times 2} = E \times 9{,}65 \text{ / ug } NH_4\text{/Testansatz}$$

Der Testansatz entsprach dem Einsatz von 0,5 ml Blut, deshalb war der gefundene Wert mit 200 zu multiplizieren, um die Konzentration in ug/100 ml auszudrücken.

b.) Phenolbestimmung

Methodischer Teil

Reagenzien:

1 N Schwefelsäure Merck Titrisol 9981
Natriumwolframat Merck 6672
1 N Natronlauge Merck Titrisol 9956
Natriumcarbonat wasserfrei Merck p.a. 6392
Folin - ciocalteu Phenolreagenz Merck 9001
Diäthyläther Merck p.a. 921

Der Äther muß täglich frisch destilliert werden und zwar folgendermaßen:
Man schüttelt den Äther in Rundkolben mit ca. 10% seines Volumens 1 N NaOH kräftig durch und destilliert anschließend.
Siedebereich 34 - 35 °C.
4 - Hydroxyphenylessigsäure purum F 148 - 154 Fluka A.D.56140

Aufarbeitung des Materials

1,cml Serum wird mit 1,o ml Aquabidest. 1,o ml 1o% Natriumwolframat und 1,o ml 1 N Schwefelsäure gut verrührt und 15 min lang bei 3000 U / min zentrifugiert.

Extraktion der freien phenolischen Substanzen

2 ml des dekandierten Überstandes werden in einem Schütteltrichter von ca. 30 - 40 ml Inhalt in 6 ml Äther (s. oben) 2 min lang geschüttelt. Nach 30 min haben sich beide Phasen entmischt und werden quantitativ

getrennt. Die Ätherfraktion wird in einem in 5 und 10 ml graduierten Schliffreagenzglas mit 1 ml o,1 N NaOH 2 min geschüttelt, sodann im Wasserbad bei 40 - 50 °C vorsichtig vom Äther befreit. Es müssen stets Leerwerte angesetzt werden, statt Serum Aqua bidest.

Kolorimetrische Bestimmung der phenolischen Substanzen

Die Ätherextrakte werden mit 5 ml Aqua bidest, 1 ml 1 N H_2SO_4, 0,5 ml Folin - Ciocalteus Phenolreagenz (1:1 verdünnt), 2 ml 10% Natriumcarbonatlösung versetzt, umgeschüttelt und 2 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird 10 - 20 min in Eiswasser gekühlt und auf ein Gesamtvolumen von 5 ml mit Aqua bidest aufgefüllt.

Gelegentlich kann es aus noch ungeklärten Gründen zu einer Trübung des Reaktionsgemisches kommen. Zu ihrer Beseitigung muß 10 min bei 3000 U / min / 500 g zentrifugiert werden. Die Analysenproben werden gegen den jeweiligen Leerwert bei einer Wellenlänge von 750 nm und einer Cüvettenlänge von 1 cm im Beckmann - Spektralphotometer DU gemessen.

Eichkurve

Als Eichsubstanz wird p - Hydroxyphenylessigsäure (Fluka purum) in wässriger Lösung genommen. Die Proben werden wie das biologische Material in saurer Lösung mit Äther geschüttelt, jedoch ohne Natriumwolframat. Die Eichkurve gehorcht dem Lambert - Beer'schem Gesetz in einem Konzentrationsbereich von 0 - 80 ug / 100 ml.

c.) Lactatbestimmung

Konzentration der Lösungen

1. 0,5 M Glycinpuffer, pH = 9,0, 0,4 M Hydrazin
2. 2 mg LDH/ml
3. 0,027 M NAD

Herstellung der Lösungen

1. Lösung in Flasche 1 mit bidest. Wasser auf 75 ml verdünnen.

2. Suspension in Flasche 2 unverdünnt verwenden.
3. Inhalt der Flasche der 3 mit 7 ml bidest. Wasser lösen.

zusätzlich

Perchlorsäure, 0,6 N, Best. - Nr.: 15 902 TYAG oder 5 ml 70% (6,5 ml 60 %) Perchlorsäure mit bidest. Wasser auf 100 ml verdünnen.

Enteiweißung

In ein 10 ml - Zentrifugenglas in dieser Reihenfolge pipettieren:

Blut (aus ungestauter Vene entnommen)	1,oo ml
Perchlorsäure	1,oo ml

gut mischen, 10 min bei ca. 3000 / U/min zentrifugieren.

Bestimmungsansatz

Wellenlänge: 366 nm oder 344 nm

Glasküvette: 1 cm Schichtdicke

Temperatur: 25 °C

Messung gegen Luft! Für jede Meßreihe genügt ein Leerwert. In Reagenzgläser in dieser Reihenfolge pipettieren:

	Probe	Leerwert
Lösung 1	2,00 ml	2,00 ml
Überstand nach Enteiweißung	0,10 ml	-------
Perchlorsäure	-------	0,10 ml
Suspension 2	0,03 ml	0,03 ml
Lösung 3	0,20 ml	0,20 ml

mischen, genau 1 Stunde bei 25 °C im Wasserbad stehen lassen. In Cüvette gießen, Extinktion von Probe (EP) und Leerwert (EI) gegen Luft messen.

Berechnung:

Werte für die Lactatkonzentration aus untenstehender Tabelle entnehmen und berechnen nach:

$E_{366\ nm}$ · 117,5 = mg % Lactat im Vollblut

$E_{340\ nm}$ · 62,5 = mg % Lactat im Vollblut

$E_{334\ nm}$ · 64,9 = mg % Lactat im Vollblut

Werte - Tabelle für 366 nm

E	mg% Lactat	E	mg % Lactat
0,050	5,9	0,220	25,9
0,060	7,1	0,240	28,2
0,070	8,2	0,260	30,6
0,080	9,4	0,280	32,9
0,090	10,6	0,300	35,3
0,100	11,8	0,320	37,6
0,110	12,9	0,340	40,0
0,120	14,1	0,360	42,3
0,130	15,3	0,380	44,7
0,140	16,5	0,400	47,0
0,150	17,6	0,420	49,4
0,160	18,9	0,440	51,7
0,170	20,0	0,460	54,1
0,180	21,2	0,480	56,4
0,190	22,3	0,500	58,8
0,200	23,5	0,520	61,6

d.) pH - Bestimmung (Astrup)

Apparat einschalten. 37 °C abwarten. Haupthähne der beiden Gasflaschen aufdrehen. Beide Gase 1/4 Stunde vor der Messung strömen lassen. Reduzierventile langsam öffnen. 2 Kapillarröhrchen in das aufgefangene Blut aus der V.cava inf. und der V.portae halten und das Blut luftfrei entnehmen. Eine Seite mit Knet verschließen. Eisenstäbchen einschieben - andere Seite gut verschließen. Mit Magnet gut mischen. pH - Meter eichen mit Puffer 7.381:
Ansaugkapillare in Puffer von Raumtemperatur eintauchen. Durch leichten Druck gegen Plastikhütchen am Ende der pH - Elektrode Puffer luftfrei ansaugen. Finger loslassen- Ansaugkapillare bleibt im Puffer, antupfen und in Calomel - Elektrode, die mit gesättigter KCL - Lösung gefüllt sein muß, eintauchen. Wert an der Skala ablesen. Werden 7.381 nicht erreicht, dann mit Puffer adj. auf 7.381 einstellen. Ansaugkapillare herausnehmen, abtupfen und solange eichen bis die Anzeige zweimal auf 7.381 steht. Jetzt Blutkapillare mit Magnet gut durchmischen - eine Seite mit Ampullensäge aufsägen, Eisenstäbchen mit Magnet herausziehen, andere Seite aufsägen und sofort pH - Ansaugkapillare in Blutkapillare ein-

führen. Blut luftleer ansaugen, abtupfen und in Calomel - Elektrode hängen. Abgelesener Wert ist gleich act. - pH.

Teil II

Bestimmung der Leberdurchblutung

A.) Ohne Unterbindung der A.mes.sup. Anzahl: 6

B.) Mit Unterbindung der A.mes.sup. nach 4 Stunden Anzahl: 6

Die Messung der Leberdurchblutung erfolgte mit radioaktivem, kolloidalem Gold (Au^{198}). Es wird nach intravenöser Injektion in den Kupffer'schen Sternzellen fast elektiv gespeichert. Daraus konnten

Vetter, Falkner und Neumayr (16) eine Methode zur Messung der Leberdurchblutung entwickeln. Die Eliminationsrate der Leber ist sehr hoch, so daß es rasch zu einem Abfall der Konzentration im Blut und zu einer Abnahme der Strahlungsintensität kommt. Der Abfall erfolgt in den ersten 20 - 25 min exponentiell. Das erlaubt zeichnerisch die Bestimmung des Zeitpunktes, an dem sich nur noch 50 % des injezierten Au^{198} in der Blutbahn befinden (= T_{50} - Zeit).

Messung:

1 min bei A = 100, B = 250, Gain = 8 %

Ansatz: 50 mC / 3 ml, davon 1 ml + 10 ml H_2O -----
15mC / 10 ml
1 ml davon = 1,5 mC
+ 100 ml NaCL = 15 uC / ml

Methode: 1 ml aktive Lösung wird in eine Randvene des Ohres injeziert. Nach 1', 2', 3', 4', 5', 6', 9'und 12' erfolgte die Blutentnahme aus der V.jugularis, die zuvor katheterisiert wurde: 1 ml, gemessen an obriger Einstellung.

Narkose wie oben, Narkosedauer 30 Minuten.

IV. Ergebnisse

Teil I

1. Gruppe.
Die Überlebenszeit AMS - geschockter Tiere betrug durchschnittlich 8 1/2 Stunden. Anzahl: 9

2. Gruppe.
a) Die Ammoniakkonzentrationen der V.portae und der V. cava inf. vor und nach Unterbindung der A.mes.sup. zeigt

die Tabelle 1. Die grafische Darstellung der Mittelwerte ist aus Abbildung 1 zu ersehen.

Signifikanz:

A_{po} / A_p

P 0,001

A_{co} / A_c

P 0,001

A_{po} / A_{co}

0,90 P 0,80

A_p / A_c

P 0,001

Mittelwerte:

A_{po} = 820. Standartabweichung = 85

A_p = 2601. Standartabweichung = 240

A_{co} = 840. Standartabweichung = 149

A_c = 1490. Standartabweichung = 174

b) Die Phenolkonzentration der V.portae und der V. cava inf. zeigt die Tabelle 2. Die grafische Darstellung der Mittelwerte ist aus der Abbildung 2 zu ersehen.

Signifikanz:

P_{po} / P_p

0,05 P 0,002

P_{co} / P_c

0,10 P 0,05

P_{po} / P_{co}

0,20 P 0,10

P_p / P_c

0,05 P 0,02

Mittelwerte:

P_{po} = 6,83. Standartabweichung = 0,92

P_p = 9,99. Standartabweichung = 1,51

P_{co} = 5,61. Standartabweichung = 0,58

P_c = 6,87. Standartabweichung = 0,85

c) Die Lactatkonzentrationen der V.portae und der V. cava inf. vor und nach Unterbindung der A.mes.sup. zeigt die Tabelle 3. Die grafische Darstellung der Mittelwerte ist aus der Abbildung 3 zu ersehen.

Signifikanz:

L_{po} / L_p

0,02 P 0,01

L_{co} / L_c

0,01 P 0,001

L_{po} / L_{co}

0,20 P 0,10

L_p / L_c

0,90 P 0,80

Mittelwerte:

L_{po} = 5,75. Standartabweichung = 0,99

L_p = 12,12. Standartabweichung = 1,30

L_{co} = 4,93. Standartabweichung = 0,63

L_c = 11,96. Standartabweichung = 1,41

d) Die pH - Konzentrationen der V.portae und der V. cava inf. zeigt die Tabelle 4. Die grafische Darstellung der Mittelwerte ist aus der Abbildung 4 zu ersehen.

Signifikanz:

pH_{po} / pH_p

P 0,001

pH_{co}/ pH_c

P 0,001

pH_{po} / pH_{co}

0,90 P 0,80

pH_p / pH_c

0,10 P 0,05

Mittelwerte:

pH_{po} = 7,297. Standartabweichung = 0,018
pH_p = 6,989. Standartabweichung = 0,041
pH_{co} = 7,298. Standartabweichung = 0,020
pH_c = 7,023. Standartabweichung = 0,039

Zeichenerklärung:

A	=	Ammoniak
P	=	Phenol
L	=	Lactat
pH	=	negativer logarithmus (zur Basis 10) der molaren Wasserstoffionenkonzentration
po	=	Nullwert aus der V.portae
p	=	Wert nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. aus der V.portae
co	=	Nullwert aus der V.cava inf.
c	=	Wert nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. aus der V.cava inf.

Ergebnisse der Amoniakbestimmung

n	A_{po}	A_p	A_{co}	A_c
1	1183	3953	1213	1795
2	371	831	260	731
3	100	478	117	370
4	1218	1866	675	1000
5	620	2265	454	366
6	963	1935	382	244
7	1085	2963	243	1043
8	720	2703	997	637
9	1052	2216	886	1357
10	1506	4254	1462	2310
11	1135	4808	1030	2011
12	1357	1973	332	1512
13	1201	2122	919	1953
14	892	3407	1301	1235
15	332	3351	150	----
16	786	1717	459	1828
17	387	2437	526	1202
18	289	552	1113	3324
19	670	3878	432	1407
20	376	3362	808	2227
21	470	2134	1800	1889
22	1196	4088	958	819
23	1433	3540	3545	3374
24	349	1595	116	1650

Tabelle 1

Abbildung 1

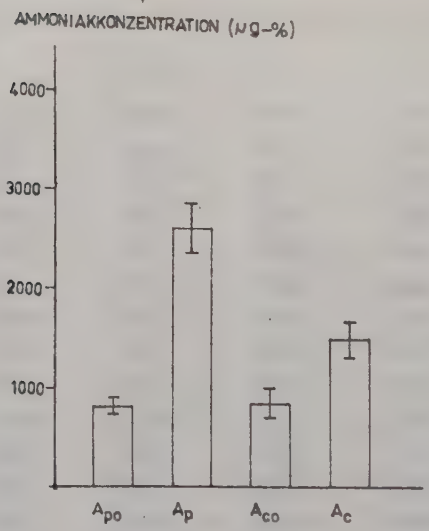

Abb.1 Zeigt die Ammoniakkonzentrationen vor und nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. im Blut der V.portae und der V.cava inf.

Ergebnisse der Phenolbestimmung

n	p_{po}	P_p	P_{co}	P_c
1	5,8	17,0	4,24	7,44
2	13,0	7,0	9,0	8,0
3	9,20	23,40	8,56	10,2
4	13,0	8,0	3,5	4,7
5	11,0	9,0	8,0	15,0
6	6,0	12,0	8,0	8,0
7	9,32	9,32	7,12	7,48
8	9,48	6,40	5,32	4,88
9	7,4	8,6	8,0	7,2
10	3,6	4,08	2,04	1,4
11	1,4	1,8	4,8	6,4
12	1,1	15,4	4,9	4,8
13	8,4	19,6	4,2	13,0
14	6,56	15,4	5,0	7,0
15	4,6	5,8	8,0	4,6
16	5,48	5,6	3,8	5,48
17	0,8	1,52	0,96	1,3

Tabelle 2

Abbildung 2

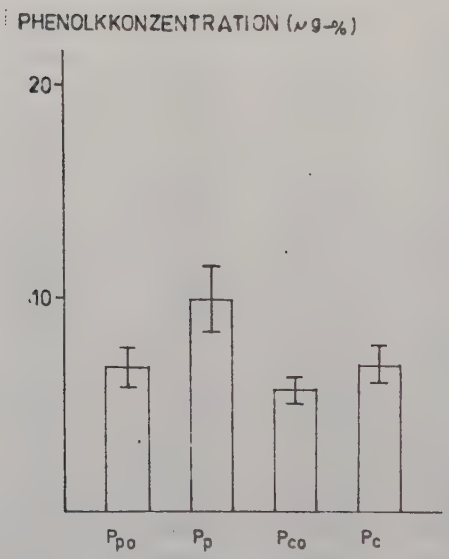

Abb.2 zeigt die Phenolkonzentrationen vor und nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. im Blut der V.portae und der V.cava inf.

Ergebnisse der Lactatbestimmung

n	L_{po}	L_p	L_{co}	L_c
1	7,3	7,95	6,3	10,6
2	6,05	6,45	5,0	8,2
3	3,5	----	4,9	5,6
4	3,6	11,85	3,1	14,4
5	10,8	15,4	5,9	-----
6	1,8	17,5	1,8	9,7
7	5,1	18,35	4,8	15,3
8	2,65	10,2	6,3	----
9	2,5	----	2,65	20,9
10	12,5	13,6	9,55	10,55
11	8,95	7,75	7,65	9,15
12	4,35	12,2	4,05	15,25

Tabelle 3

Abbildung 3

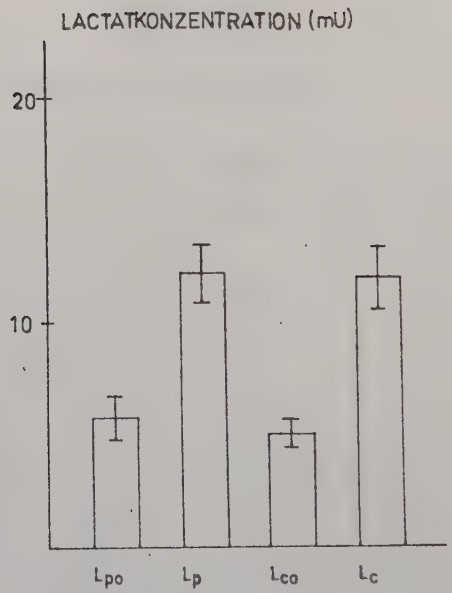

Abb.3 zeigt die Lactatkonzentrationen vor und nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. im Blut der V.portae und der V.cava inf.

Ergebnisse der pH - Bestimmung

n	pH_{po}	pH_p	pH_{co}	pH_p
1	7,335	6,650	7,355	6,860
2	7,249	6,851	7,165	6,792
3	7,232	7,042	7,272	7,061
4	7,341	7,115	7,335	7,148
5	7,422	7,361	7,405	7,405
6	7,351	6,781	7,335	6,851
7	7,301	7,102	7,263	7,232
8	7,208	7,028	7,096	7,051
9	7,391	7,071	7,361	7,230
10	7,425	7,121	7,392	7,140
11	7,205	------	7,285	6,805
12	7,182	6,951	7,203	6,869
13	7,233	7,098	7,312	6,968
14	7,258	6,751	7,261	6,852
15	7,332	6,931	7,332	7,042
16	7,335	6,751	7,374	6,821
17	7,371	6,902	7,421	6,913
18	7,162	7,045	7,162	7,107
19	7,372	7,231	7,282	7,219
20	7,234	7,010	7,400	7,101

Tabelle 4

Abbildung 4

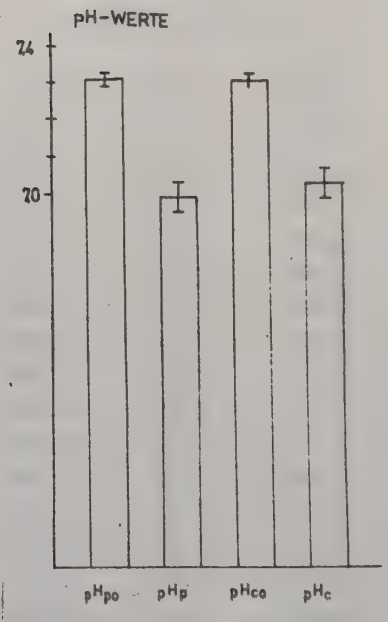

Abb.4 zeigt die pH - Konzentrationen vor und nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. im Blut der V.portae und der V.cava inf.

Teil II

Messung der Leberdurchblutung mit radioaktivem kolloidalen Gold vor und nach 4 - stündiger Unterbindung der A.mes.sup..

Der Abfall der Blutkonzentration an radioaktivem kolloidalem Gold erfolgt in einer schnellen und in einer langsamen Phase. Während die schnelle Phase durch die Ablagerung des kolloidalen Golds in der Leber bedingt ist, hat die langsame Phase ihre Ursache in der Ablagerung desselben im RES. Da die langsame Phase nur einen geringen Anteil der Elimination des kolloidalen Golds darstellt, ist für die beschriebenen Versuche die Bestimmung der ersten Phase ausreichend. Der Abfall in der schnellen bzw. ersten Phase kann durch eine einfache Exponentialfunktion dargestellt werden. Diese Exponentialfunktion wird durch Auftragen der Werte für die Blutkonzentration des kolloidalen Golds zu bestimmten Zeitpunkten auf halblogarhytmischem Papier ermittelt. Aus dieser Kurve kann die Halbwertszeit des Abfalls der Blutkonzentration des kolloidalen radioaktiven Golds bestimmt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Halbwertszeit der schnellen Phase der

Elimination als Maß für die Leberdurchblutung gewertet. Dazu ist man berechtigt, da dadurch die Halbwertszeit, wie unten gezeigt wird, der Exponent der Eliminationsfunktion auf einfache Weise errechnet werden kann.

Es gilt: $At = Ao \cdot e^{-\lambda t}$ I

Daraus folgt für die HWZ (t_h)

$$\frac{At}{Ao} = \frac{1}{2} \qquad \text{II}$$

Durch Einsetzen von Gleichung II in Gleichung I und logarythmieren der Gleichung I folgt:

$$\ln \frac{1}{2} = -\lambda \cdot t_h$$

entsprechend: $= -\frac{0{,}693}{t_h}$

Erklärung der Symbole:

Ao = Aktivität des kolloidalen radioaktiven Golds im Blut zum Zeitpunkt der Injektion.

At = Aktivität des kolloidalen radioaktiven Golds im Blut zum Zeitpunkt t.

HWZ = t_h = Halbwertszeit der Aktivität des kolloidalen radioaktiven Golds im Blut.

Ergebnisse der grafisch ermittelten t_h - Werte und der dazugehörigen errechneten Exponentialfunktionen der schnellen Phase.

A.) Ohne Unterbindung der A.mes.sup.

	1.Kaninchen	2.Kaninchen	3.Kaninchen
t_h	1'18"	1'30"	1'18"

	4.Kaninchen	5.Kaninchen	6.Kaninchen
t_h	1'11"	1'48"	2'06"

Die mittlere Exponentialfunktion dieser 6 Kurven wurde in der Staatlichen Ingenieurschule Saarbrücken errechnet (Mod. Zuse). Der mittlere Fehler lag bei 6 %. Der errechnete Mittelwert von t_h beträgt 1'18".

B.) Nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup..

	1.Kaninchen	2.Kaninchen	3.Kaninchen
t_h	4'42"	14'30"	38'00"

	4.Kaninchen	5.Kaninchen	6.Kaninchen
t_h	31'42"	11'18"	2'24"

Die mittlere Exponentialfunktion dieser 6 Kurven wurde in der Staatlichen Ingenieurschule Saarbrücken errechnet. (Mod.Zuse) Der mittlere Fehler lag bei 30%. Der erreichte Mittelwert von t_h beträgt 11'30".
Die Abbildung 5 zeigt den Kurvenverlauf der Gruppe A und B.

Abbildung 5

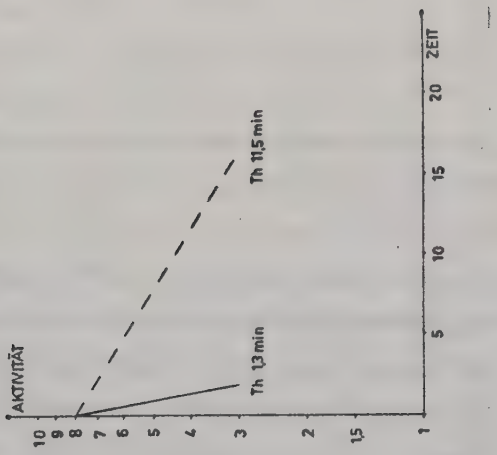

Abb.5 zeigt die Abnahme der Leberdurchblutung (Kurve B) nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. im Vergleich zu den Ausgangswerten zum Zeitpunkt Null (Kurve A).

V. Besprechnung der Ergebnisse

Teil I

1. Gruppe: Überlebenszeit AMS - geschockter Tiere.

Die Überlebenszeit AMS - geschockter Tiere ohne Blutentnahme betrug durchschnittlich 8 1/2 Stunden. Zu Beginn dieser Arbeit wurde eine Schockdauer von 8 Stunden zu Grunde gelegt, was sich nicht verwirklichen ließ, da die Blutentnahme von 52 ml und die 2. Narkose die Tiere zu sehr belasteten.
Zur Durchführung der Versuche wurde deshalb eine Schockdauer von 4 Stunden gewählt.

2. Gruppe:

a. Ammoniakbestimmung.

Der Vergleich der gemessenen Werte vor und nach 4-

stündiger Unterbindung der A.mes.sup. in der V. portae und der V.cava inf. zeigt eine hohe Signifikanz. In der V.portae kam es zu einem Anstieg des Ammoniaks über den 3 fachen Wert gegenüber dem Nullwert. In der V. cava inf. war der 4-Stundenwert fast 2 mal so hoch als der Nullwert. Während der Vergleich der Nullwerte der V.portae und der V.cava inf. keinen wesentlichen Unterschied erkennen ließ, war der Vergleich der 4-Stundenwerte signifikant. Die höheren Ammoniakkonzentrationen im Blut der V.portae lassen sich durch die Minderdurchblutung der Leber, was eine Leberhypoxie zur Folge hat, erklären, da der Zustrom aus der A.mes.sup. unterbunden ist. Der Anstieg der Ammoniakkonzentration führt zur Intoxikation.

b.) Phenolbestimmung:

Der Vergleich der gemessenen Werte vor und nach 4-stündiger Unterbindung der A.mes.sup. in der V.portae und der V.cava inf. zeigt wohl grafisch eine Konzentrationszunahme der 4-Stundenwerte, wie aus der Abbildung 2 zu ersehen ist, aber keine Signifikanz. Das gleiche

gilt für den Vergleich der Null - und Endwerte, wobei die Endwerte in der V.portae wiederum höher sind als in der V.cava inf., was, wie bei der 2. Gruppe, auf eine Minderdurchblutung der Leber zurückzuführen ist. Der signifikante Beweis konnte allerdings nicht erbracht werden.

c. Lactatbestimmung:

Der Vergleich der gemessenen Werte vor und nach 4-stündiger Unterbindung der A.mes.sup. in der V.portae und der V.cava inf. zeigt eine erhebliche Signifikanz. In beiden Venen kam es zu einem Anstieg der Lactatwerte auf den 2- fachen Wert. Der getrennte Vergleich der Null- und 4- Stundenwerte war ohne Bedeutung. Der Anstieg der Lactatkonzentrationen führt zu einer metabolischen Acidose, wobei die Prognose des Schocks weitgehend mit der Schwere der Stoffwechselstörung, besonders der überschüssigen Milchsäure korreliert.

d.) pH - Bestimmung

Der Vergleich der gemessenen Werte vor und nach 4-stündiger Unterbindung der A.mes.sup. in der V.portae und der V.cava inf. war ebenfalls hoch signifikant. In beiden Venen kam es zu einem gravierenden Abfall des pH nach 4 Stunden in saures Milieu, was auf eine Reduzierung des aeroben Kohlehydratstoffwechsels schließen läßt. Der getrennte Vergleich der Null - und 4 - Stundenwerte war ohne wesentliche Bedeutung.

Teil II

Messung der Leberdurchblutung mit radioaktivem kolloidalem Gold (Au^{198}).

Die Messung der Leberdurchblutung mit radioaktivem kolloidalem Gold ergab bei nicht unterbundener A. mes.sup. eine $T\frac{1}{2}$ - Zeit von 1 min 18 sec, während die $T\frac{1}{2}$ - Zeit bei den Tieren mit ligierter A.mes. sup. 11 min 30 sec betrug. Das Durchströmungsvolumen

der Leber war bei diesen Tieren stark vermindert, was letztlich die Entgiftungskapazität auf Grund der manifesten Gewebshypoxy erheblich beeinträchtigt.

Die beim AMS - Schock erhobenen pathologischen Stoffwechselwerte müssen in Zusammenhang gebracht werden mit der verminderten Leberdurchblutung. Auf Grund der unzureichenden energetischen Versorgung des Lebergewebes wird die Entgiftungsfunktion der Leber herabgesetzt. Hieraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß in der Pathophysiologie des AMS - Schocks unter diesen Schockbedingungen pathologisch erhöhte Stoffwechselprodukte aus dem Darm eine große Rolle spielen. Diese Stoffwechselmetaboliten wie Ammoniak und Phenole sind zelltoxisch. Ihr vermehrtes Auftreten im Pfortaderblut und im Blut des großen Kreislaufs kann geeignet sein den pathophysiologischen Ablauf beim Schock ungünstig zu beeinflussen. Weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Zusammenhänge sind notwendig.

Zusammenfassung:

Folgende Bestimmungen wurden durchgeführt:

1. Bestimmung zur Überlebenszeit AMS - geschockter Kaninchen ohne Blutentnahme.

2. Bestimmung der Ammoniakkonzentrationen vor und nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. im Blut der V.portae und der V.cava inf.

3. Bestimmung der Phenolkonzentrationen vor und nach 4- stündiger Ligatur der A.mes.sup. im Blut der V.portae und der V.cava inf.

4. Bestimmung der Lactatkonzentrationen vor und nach 4- stündiger Unterbindung der A.mes.sup. im Blut der V. portae und der V. cava inf.

5. Bestimmung der pH - Werte vor und nach 4-stündiger Unterbindung der A.mes.sup. im Blut der V.portae und der V.cava inf.

6. Bestimmung der Leberdurchblutung vor und nach 4- stündiger Ligatur der A.mes.sup. mit radioaktivem Gold.

Es zeigt sich, daß

1. die Überlebenszeit AMS - geschockter Kaninchen durchschnittlich 8 1/2 Stunden betrug.

2. die Ammoniakkonzentrationen AMS - geschockter Tiere sowohl in der V.portae als auch in der V. cava inf. signifikant erhöht waren, wobei das Blut der V.portae höhere Werte aufwies als das der V. cava inf.

3. die Phenolkonzentrationen AMS - geschockter Tiere sowohl in der V.portae als auch in der V.cava inf. nicht signifikant anstiegen.

4. die Lactatkonzentrationen AMS - geschockter Tiere im Blut beider Venen signifikant erhöht waren.

5. es im Blut beider Venen AMS - geschockter Tiere zu einem gravierenden Abfall der pH - Werte in saures Milieu kam.

6. das Durchströmungsvolumen der Leber nach 4-stündigem AMS - Schock signifikant abnahm.

7. Schrifttum:

1. ALLGÖWER, M., U.F. GRUBER:

Die Rolle von Leber und Darm im Schock.
Schweiz.med.Wschr. 95 (1965), 1087

2. BERMAN, L.B.:

Renal failure in shock.
In: Diagnosis and treatment of shock, hsg. von WEIL, M.H. Shubin. Williams and Wilkins, Baltimore 1967.

3. BURRI, C., M. ALLGÖWER:

Intestinale Faktoren im Verbrennungsschock.
Z.ges.exp.Med. 193 (1965), 189

4. BURRI, C., M. ALLGÖWER:

Intestinale Faktoren im hämorrhagischen Schock.
Schw.med.Wschr. 95 (1965), 808

5. CARRIERE, S., G.D. THORBURN, C.C.O.MORCHOE, A.C.BARGER:

Intrarenal distribution of blood in dogs during hemorrhagic hypotension.
Circulat.Res.19 (1966) 167 - 179

6. CROWELL, J.W., A.C. GUYTON:

Further evidence favoring a cardiac mechanism in irreversible shock.
Amerik.J.Physiol. 203 (1962) 248 - 252

7. DUESBERG, R., H. SPITZBARTH:

Klinik und Therapie der Kollapszustände.
Schattauer, Stuttgart 1963

8. DUESBERG, R., W. SCHROEDER:

Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände.
Hirzel, Leipzig 1944

9. ENGEL, F.L.:

Stoffwechsel im Schock.
Second Conference on Shock and Circula - tory
Homeostasis.
Josiah Macy Jr. Foundation, 1952

10. FINE, J.:

The Bacterial Factor in Traumatic Shock.
Thomas Springfield 1954

11. FINE, J.:

Comparison of varous forms of experimental shock.

In: Shock, Pathogenesis and Therapie. Internat. Symposium.p. 25. BOCK,
K.D. Springer, Berling 1962

12. FISCHER, H.:

Über den Schock.
Sammlung klinischer Vorträge Nr. 10:
Richard Volkmann, Enke, Stuttgart 1870

13. GREGG, D.E.:

Hemodynamic factors in shock.
In: Shock, Pathogenesis and treatment, hsg. von BOCK,
K.D. Springer, Berlin 1962

14. HERSHEY, S.G.:

In: Shock, p. 27ff.
Boston: Little & Brown Comp. 1964.

15. LILLEHEI, R.C., J.K. LONGERBEAM, J.C.RODENBERG:

The nature of irreversible shock: Its relationship of intestinal changes.
In: Shock, Pathogenesis and Therapie. Internat. Symosius, p. 106 ed. BOCK
K.D. Springer, Berlin, 1962.

16. NEUMAYR, A., R. FALKNER und H. VETTER:

Die Bestimmung des Blutflusses durch die Leber mit kolloidalem radioaktivem Gold.
Strahlentherapie, Sonderbd. 33, 230 (1955).

17. SCHWAB, M., H. DAMASCHKE:

Atmung, Säure - Basen - Gleichgewicht und Ammoniak / Ammonium in Blut und Liquor cerebrospinalis bei Lebercirrhose.
Klinische Wschr.Jg.40. Heft 4 (1962).

Lebenslauf

Am 5.8.1942 wurde ich als einziges Kind des Ehepaares Rudolf und Ella - Maria Leiner, geborene Berberich, in Ludwigshafen am Rhein geboren. Ich besuchte 4 Jahre die Volksschule in Ludwigshafen, danach 6 1/2 Jahre das Gymnasium an der Jägerstraße ebenfalls in Ludwigshafen. Das Abitur legte ich im März 1963 am Privaten Gymnasium der Jugenddorf - Christophorus - Schule in Altensteig/Schwarzwald ab. Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1963 an der Universität des Saarlandes. Das Vorphysikum bestand ich 1964, das Physikum 1966. Das Medizinische Staatsexamen legte ich 1969 in Homburg ab. Die Approbation erhielt ich im Dezember 1970. Zur Zeit arbeite ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Fakultät in Homburg.

Danksagung

Herrn Professor Dr.med.U.Matzander danke ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung und verständnisvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr.med.H.Lüdeke, Herrn Professor Dr. med.G.Habauer, Herrn Professor Dr.rer.nat.H.Muth, Herrn Professor Dr.med.W.Rummel und Herrn Professor Dr.med. D.Müting danke ich vielmals für die gebotene Möglichkeit, die Arbeit auszuführen.